

Artigo de revisão bibliográfica

Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina

Ano letivo 2013/2014

Perturbação de Hiperatividade com Défice de Atenção e o desenvolvimento de Perturbação por Uso de Substâncias

Paulo Alexandre Moutinho Colunas

Orientador: Prof. Dr. Paula Pinto de Freitas

Professor Auxiliar do ICBAS

Índice

Abstract/Keywords.....	3
Resumo/Palavras-Chave.....	4
Introdução.....	5
Perturbação de Hiperatividade com Défice de Atenção e o desenvolvimento de outras comorbilidades.....	8
Associação da Perturbação de Hiperatividade com Défice de Atenção e Perturbação por Uso de Substâncias	10
Genética e Neurofisiologia	12
Diferenças entre os subtipos de Perturbação de Hiperatividade com Défice de Atenção	14
O risco familiar.....	16
Idade de início da Perturbação por Uso de Substâncias	18
O papel do tabaco	20
O papel das Perturbações Disruptivas de Comportamento	22
O papel dos estimulantes	25
Limitações	28
Discussão e Conclusão	29
Referências Bibliográficas.....	32

Abstract

The Attention Deficit Hyperactivity Disorder is a neurodevelopmental disorder with a major impact at behavioral and social level. Result of their increased risk of developing other psychopathologies, this has been studied with regard to Substance Use Disorder. The risk of population with ADHD developing Substance Use Disorder, is approximately 2.5 times greater than the risk of the general population, also resulting in a earlier age of onset of Substance Use Disorder. This association is mediated by symptom severity and the persistence of ADHD into adolescence and early adulthood. Neurophysiology has found common aspects in both psychopathologies that support their relationship, where the dopaminergic system has the central role. Regarding the subtype of ADHD, the results are discrepant, however combined subtype, presenting both symptoms of hyperactivity and inattention, appears to be the most susceptible . Smoking is more prevalent in people with ADHD than in the general population, with a role of gateway to the use of other substances. The role of Disruptive Behavior Disorders in mediating this relationship is controversial, but the development of those in the population with ADHD greatly increases the risk of Substance Use Disorder. A family history of ADHD or Substance Use Disorder as treatment with stimulants has not been associated with an increased risk of Substance Use Disorder, some studies have found a protective effect of the same. It is important to find targeted interventions for people with ADHD , particularly preventive actions, in order to decrease the risk of this developing Substance Use Disorder .

Keywords: ADHD, Substance Use Disorder, Disruptive Behavior Disorders, treatment with stimulants

Resumo

A Perturbação de Hiperatividade com Défice de Atenção é uma perturbação do neurodesenvolvimento com grande impacto a nível comportamental e social. Resultante do seu risco acrescido de desenvolver outras psicopatologias, esta tem sido alvo de estudo no que diz respeito à Perturbação por Uso de Substâncias. O risco da população com PHDA em desenvolver Perturbação por Uso de Substâncias, é aproximadamente 2,5 vezes superior ao risco da população em geral, resultando também numa idade de início de Perturbação por Uso de Substâncias mais precoce. Esta associação é mediada pela gravidade dos sintomas e pela persistência da PHDA na adolescência e na idade de jovem adulto. A neurofisiologia tem encontrado aspetos comuns em ambas as psicopatologias que apoiam a sua relação, tendo como papel central o sistema dopaminérgico. Em relação ao subtipo de PHDA, os resultados são díspares, contudo o subtipo combinado, apresentando tanto sintomas de hiperatividade como de desatenção, parece ser o mais suscetível. O tabagismo é mais prevalente na população com PHDA do que na população geral, tendo um papel de porta de entrada para o consumo de outras substâncias. O papel das Perturbações Disruptivas de Comportamento na mediação desta relação é controverso, mas o desenvolvimento destas na população com PHDA aumenta consideravelmente o risco de Perturbação por Uso de Substâncias. Uma história familiar de PHDA ou de Perturbação por Uso de Substâncias tal como o tratamento com estimulantes não têm sido associados a um aumento do risco de Perturbação por Uso de Substâncias, tendo estudos encontrado um efeito protetor das mesmas. É importante assim encontrar intervenções direcionadas para a população com PHDA, nomeadamente ações preventivas, de modo a diminuir o risco desta desenvolver Perturbação por Uso de Substâncias.

Palavras-Chave: PHDA, Perturbação por Uso de Substâncias, Perturbações Disruptivas do Comportamento, Tratamento com estimulantes

Introdução

A Perturbação de Hiperatividade com Défice de Atenção (PHDA) enquadra-se nas Perturbações do Neurodesenvolvimento e é caracterizada por um início precoce de níveis persistentes e prejudiciais de desatenção, desorganização e/ou hiperatividade e impulsividade. A PHDA ocorre em 3-10 % das crianças em idade escolar, representando uma das causas mais comuns de referência para os serviços de psiquiatria e de pediatria, sendo os seus sintomas e prejuízos frequentemente persistentes na adolescência e na idade adulta, com uma prevalência de 9% e 2,5-5% respetivamente. Quando diagnosticada na infância esta persiste na adolescência em cerca de 75% dos casos e nos adultos em 50%. No que diz respeito ao género é mais prevalente no sexo masculino do que no feminino, numa proporção de 2:1 em crianças e de 1,6:1 em adultos, e tem sido descrita uma maior prevalência na raça caucasiana relativamente às afro-americanas e latinas. (1-5)

Esta perturbação geralmente é diagnosticada nos primeiros anos escolares onde a desatenção e os défices cognitivos começam a ser observados pelos pais e professores, apesar de nesta idade haver predomínio de sintomas de hiperatividade, muitas das vezes não perceptíveis ou considerados dentro da normalidade. De um modo geral, durante a adolescência e na vida adulta os sintomas de hiperatividade tornam-se menos proeminentes mas a desatenção persiste.(1, 3)

A PHDA tem sido associada a vários problemas, nomeadamente Perturbações Disruptivas de Comportamento, Perturbações de Humor, défices neuropsicológicos, problemas familiares, baixo desempenho escolar, disfunção social e aumento do risco de tentativa de suicídio. As associações aqui apresentadas foram verificadas em ambos os sexos, prevendo assim um padrão disperso e variável de prejuízo a nível comportamental, académico, social, afetivo e familiar.(1, 2)

A Perturbação por Uso de Substâncias é caracterizada pelo conjunto de sintomas comportamentais, cognitivos e fisiológicos indicativos que o indivíduo continua a usar a substância apesar dos problemas significativos que daí advêm. Constitui um preocupação crescente a nível clínico, de saúde pública e económico a nível mundial. Nos EUA estima-se que a sua prevalência em adultos esteja na ordem dos 15,3% a 18%, na qual a maioria apresenta uma gravidade significativa com base no comprometimento funcional, nas tentativas de suicídio, desemprego, baixa escolaridade e enfraquecimento

das relações sociais. A Perturbação por Uso de Substâncias está associada a Perturbações de Humor e Perturbações de Comportamento, e a outros problemas tais como violência, lesões acidentais e comportamentos de risco. (1, 2, 6)

O estudo da comorbilidade entre PHDA e Perturbação por Uso de Substâncias é relevante para pesquisa e prática clínica em pediatria do desenvolvimento, psicologia e psiquiatria, com implicações para o diagnóstico, prognóstico, tratamento e saúde pública. Existe uma grande necessidade de identificar os seus precursores, para permitir atuar a nível preventivo, de modo a facilitar a implementação precoce de intervenções direcionadas e minimizar as sequelas a longo prazo.(2, 4-7) Aqui se enquadra o tema desta revisão bibliográfica.

Existem muitas lacunas na compreensão desta associação como as apresentadas de seguida. Um início precoce de Perturbação por Uso de Substâncias tem sido associado a uma morbilidade significativa, duração mais prolongada, maior severidade, menor procura de tratamento, maiores taxas de insucesso escolar, de comportamentos perigosos e suicidas, e de outras comorbilidades psiquiátricas. É ainda importante verificar se a PHDA não só aumenta o risco de Perturbação por Uso de Substâncias mas também se diminui a idade de início desta perturbação. (4)

Como existe uma grande sobreposição entre a PHDA e outras perturbações, com destaque para as Perturbações Disruptivas do Comportamento, que também são preditores de Perturbação por Uso de Substâncias, é necessário tentar perceber a influência que estas poderão ter na relação entre a PHDA e a Perturbação por Uso de Substâncias.(3)

Uma das áreas com escassez de informação é a relação entre o subtipo de PHDA (predominantemente hiperatividade, predominantemente desatenção e combinação de ambas) e a Perturbação por Uso de Substâncias, sendo assim importante saber se há diferenças entre os subtipos no risco de desenvolver Perturbação por Uso de Substâncias. (8)

O tratamento com estimulantes também é uma área de enorme interesse, visto serem substâncias suscetíveis de desenvolvimento de Perturbação por Uso de Substâncias, e embora o tratamento com estimulantes tenha demonstrado melhorar os sintomas nucleares da PHDA, permanecendo assim a base do tratamento, ainda se encontra por

explorar o papel destes no desenvolvimento de outras comorbilidades psiquiátricas, nomeadamente na Perturbação por Uso de Substâncias. (9)

O objetivo desta revisão bibliográfica consiste então em explorar a associação entre a PHDA e a Perturbação por Uso de Substâncias de modo a tentar identificar os indivíduos com maior vulnerabilidade para Perturbação por Uso de Substâncias e tentar esclarecer elementos que podem interferir nesta relação mas que permanecem controversos.

Perturbação de Hiperatividade com Défice de Atenção e o desenvolvimento de outras comorbilidades

Os estudos prospetivos em crianças com PHDA até à adolescência e idade adulta indicam que a perturbação está frequentemente associada a outras psicopatologias e a outras disfunções na mesma idade ou em momentos mais tardios da vida, havendo diferenças entre as faixas etárias. (7)

Nas crianças destacam-se duas grandes perturbações, a Perturbação de Desafio e Oposição e a Perturbação de Comportamento; a primeira em cerca de 25% das crianças com apresentação predominantemente de desatenção e em 50% das crianças com apresentação combinada; a segunda encontra-se em 25% das crianças com apresentação combinada. As perturbações de humor e aprendizagem também são encontradas com alguma frequência em crianças. (2)

Nos adolescentes com PHDA na infância, as comorbilidades mais comuns são a Perturbação de Desafio e Oposição, a Perturbação de Comportamento e as Perturbações de Ansiedade e Depressão, tendo sido encontrado que a PHDA na infância é um forte indicador da persistência destas na adolescência. O género, a raça e o estrato social parecem não modificar o risco das comorbilidades. (10, 11)

Relativamente aos adultos, os estudos prospetivos, têm demonstrado que a PHDA apresenta um risco estatisticamente significativo para o desenvolvimento de outras comorbilidades, tais como a Perturbação de Personalidade Antissocial, Perturbações de Humor, Perturbações por Uso de Substâncias e Perturbações de Ansiedade. Apesar de terem sido verificadas algumas relações mais fortes destas psicopatologias em relação ao género, não eram diferentes das verificadas na população geral, o que vem demonstrar que a propensão para o desenvolvimento de outras comorbilidades é independente do género. (1, 7, 11-13)

No que diz respeito à Perturbação Bipolar existe grande controvérsia, por um lado o diagnóstico da Perturbação Bipolar em idade pediátrica e por outro os critérios de diagnóstico que esta apresenta em comum com a PHDA, resultando assim numa sobreposição de critérios e não numa verdadeira relação. (7, 12)

De uma maneira em geral a prevalência de outra psicopatologia ao longo da vida é superior nas pessoas com PHDA em relação à população geral, exceto para as psicoses, as perturbações de linguagem e a encoprese. As crianças com PHDA e outras comorbilidades psiquiátricas têm piores resultados a nível social, emocional e psicológico do que as que apresentam apenas PHDA, tendo influência negativa a nível da sintomatologia, prognóstico e tratamento da PHDA. (7, 11, 14)

Associação da Perturbação de Hiperatividade com Défice de Atenção e Perturbação por Uso de Substâncias

Numa meta-análise realizada recentemente, Lee et al 2010 (2), com o objetivo de analisar 27 estudos prospetivos caso-controlo dos últimos 30 anos para verificar a relação existente entre a PHDA e o desenvolvimento de Perturbação por Uso de Substâncias em 4 grandes tipos de substâncias (nicotina, álcool, cannabis e cocaína). Encontrou um risco geral de desenvolver Perturbação por Uso de Substâncias 2,5 vezes superior em crianças com PHDA em relação ao grupo controlo, independentemente do tipo de substância.

Nesse mesmo estudo, se particularizarmos no que diz respeito às substâncias, encontramos que a relação para a nicotina é 3 vezes superior, para o álcool 1,7, para a cannabis 1,5-2 e para a cocaína 2.

Importante referir que este estudo excluiu todos os estudos que estiveram sujeitos a qualquer tipo de intervenção controlada, de modo a aproximar os resultados encontrados à relação natural entre a PHDA e a Perturbação por Uso de Substâncias. A idade, o sexo e a raça não demonstraram serem fatores modificadores desta relação.

Outros estudos vêm de encontro ao anterior, tendo demonstrado que a PHDA na infância ou na adolescência está associado a um risco aumentado de Perturbação por Uso de Substâncias tanto na adolescência como na idade adulta.(5, 7, 15, 16) Por exemplo, Charach et al 2011 (17), também numa meta-análise, encontrou um risco 1,35 vezes superior em relação ao álcool no jovem adulto e de 2,36 em relação à nicotina na adolescência.

Apesar destes estudos terem demonstrado uma relação significativa, outros não encontraram uma relação direta. Elkins et al 2007 (18), ao avaliar esta relação em 3 substâncias (álcool, nicotina e cannabis), não encontrou uma associação significativa direta quando controlada para outras comorbilidades, nomeadamente Perturbação de Comportamento que será discutida mais adiante neste trabalho.

A PHDA pode alterar o aparecimento e curso da Perturbação por Uso de Substâncias de variadas maneiras: maior gravidade da Perturbação por Uso de Substâncias (um início mais precoce e uma maior duração), maiores taxas de desenvolvimento de Perturbações

Disruptivas de Comportamento e outras morbilidades, progressão de Perturbação por Uso de Substâncias de uma substância para outra e piores resultados no tratamento da Perturbação por Uso de Substâncias (devido aos comportamentos da PHDA interferirem com o acesso e resposta ao tratamento), alterando assim de forma negativa o curso natural da Perturbação por Uso de Substâncias. (5, 8, 19)

A vulnerabilidade da PHDA para Perturbação por Uso de Substâncias é dividida em dois grandes grupos, a nível social e a nível comportamental. A nível comportamental será discutido posteriormente. A nível social têm sido apontados como fatores causais e perpetuadores desta vulnerabilidade: as influências negativas associadas aos pares desviantes, as próprias dificuldades comportamentais (nomeadamente comportamentos antissociais na adolescência), as dificuldades académicas típicas e os défices cognitivos presentes nas crianças. (20) De referir que Wilens et al 2011 (21) refuta que os défices de função executiva sejam preditores do desenvolvimento de Perturbação por Uso de Substâncias em pessoas com PHDA, não encontrando uma relação causal entre estes e a Perturbação por Uso de Substâncias.

Existem outros aspetos importantes nesta associação. Pela história natural, a PHDA precede a Perturbação por Uso de Substâncias, manifestando-se em idades mais precoces. Assim sendo, a PHDA é um fator de risco para Perturbação por Uso de Substâncias mas a relação inversa não é demonstrável. (5) Outro aspecto é que a persistência da PHDA em idades mais avançadas está associada a um risco 3 vezes superior de Perturbação por Uso de Substâncias, sendo a persistência mais relevante do que a manifestação de PHDA apenas na infância. (4, 22) Em adultos com PHDA, apesar de haver um aumento no risco, a maioria não irá desenvolver Perturbações por Uso de Substâncias. (1)

Genética e Neurofisiologia

Tanto a nível da PHDA como da Perturbação por Uso de Substâncias, o sistema dopaminérgico apresenta um papel central.

No que diz respeito à neurofisiologia, estudos de neuroimagem em humanos, primatas e roedores mostraram evidências de atenuação na libertação de dopamina no corpo estriado e alterações nos circuitos neuronais entre o córtex pré-frontal, o giro cingulado e os gânglios da base, tanto para a PHDA como para a Perturbação por Uso de Substâncias. (2, 23) Em estudos de PET e SPECT, pacientes com PHDA e pacientes com Perturbação por Uso de Substâncias na fase de *craving* (termo usado para descrever a dificuldade de controlar o uso e a necessidade imperiosa de consumo de substâncias nas pessoas dependentes), apesar da atenuação dos níveis de dopamina nos dois grupos, ambos mostraram um aumento brusco na sua libertação pelo corpo estriado após a administração de metilfenidato, o que sugere uma possível ligação entre ambas as patologias. De referir que os baixos níveis de dopamina e o seu aumento brusco com o metilfenidato estavam mais fortemente associados em pacientes que apresentavam maiores níveis de desatenção. (23)

A dopamina tem sido implicada em praticamente todas as fases da dependência de substâncias (iniciação, manutenção e recaída após um período de abstinência), pois o sistema dopaminérgico está envolvido na recompensa e na antecipação da recompensa. A diminuição da antecipação da recompensa que se verifica na Perturbação por Uso de Substâncias foi relacionada com a diminuição da ativação do corpo estriado que se verifica em pacientes com PHDA, sendo este outro achado a favor da associação da PHDA com a Perturbação por Uso de Substâncias a nível neurofisiológico. (23)

A nível de transportadores e recetores, o papel do DAT (transportador de dopamina) tem sido controverso, mas isto não se verifica para os recetores. Uma redução dos recetores dopaminérgicos D2/D3 tem sido associada tanto à PHDA como à Perturbação por Uso de Substâncias. Especificamente a redução de D2 estriatal aumenta o efeito da recompensa das substâncias na população geral e aumenta a sua vulnerabilidade, podendo demonstrar de que maneira a redução de D2 que ocorre na PHDA pode aumentar o risco para Perturbação por Uso de Substâncias. (23)

Galvan 2010 (24), salientou a existência de fatores sociais comuns entre a PHDA e a Perturbação por Uso de Substâncias, como por exemplo práticas parentais disruptivas e afiliação com pares desviantes, que podem influenciar o desenvolvimento neurológico e nomeadamente as alterações dopaminérgicas anteriormente referidas. Este efeito seria particularmente saliente na adolescência.

Em relação à genética, a repetição do alelo DRD4-7R responsável pelo recetor D4 da dopamina, tem sido associado a um curso significativamente mais persistente, havendo ainda estudos que associam esta repetição apenas aos sintomas de desatenção mas não com os de hiperatividade. (25) Este alelo parece também ter um papel na Perturbação por Uso de Substâncias (26), e as descobertas de natureza genética familiar sugerem um mecanismo que pode ser poligénico. (5)

Diferenças entre os subtipos de Perturbação de Hiperatividade com Défice de Atenção

Os subtipos de PHDA dividem-se em 3 grandes grupos, hiperatividade/impulsividade, desatenção e combinado, sendo este último o mais prevalente. (8)

A literatura que tem investigado a associação entre os diferentes subtipos de PHDA e a Perturbação por Uso de Substâncias tem encontrado resultados díspares.

Elkins et al 2007 (18) observou que o subtipo de hiperatividade/impulsividade é um preditor mais forte de um início de Perturbação por Uso de Substâncias para qualquer substância. Quando encontradas relações entre os sintomas de desatenção e Perturbação de Uso de Substâncias, estes desapareciam quando corrigidos para sintomas de hiperatividade/impulsividade e Perturbação de Comportamento, sem diferença no sexo.

Opostamente, Molina et al 2003 (22) descreve que a desatenção e não a hiperatividade / impulsividade tem um papel mais forte na Perturbação por Uso de Substâncias. Já Wilens et al 2011 (4) não encontraram qualquer tipo de associação entre o subtipo de PHDA e um risco superior de Perturbação por Uso de Substâncias, em idades mais tardias.

Existem ainda alguns estudos que diferenciam o subtipo de PHDA com diferentes tipos de Perturbação por Uso de Substâncias, encontrando alguns padrões. O subtipo hiperatividade/ impulsividade estará mais associado a um uso precoce de tabaco e substâncias ilícitas, ao uso e dependência de álcool e dependência de cocaína. O subtipo de desatenção estará mais associado a um início precoce do uso de substâncias ilícitas e a um consumo mais pesado de tabaco, álcool e cannabis e uma maior dependência pela nicotina. (8)

Um dos aspectos de grande importância desta relação é a adesão ao tratamento e o desenvolvimento de outras perturbações.

Parece ser indiscutível que a sintomatologia de hiperatividade (também presente no subtipo combinado) aumenta a vulnerabilidade para o abandono do tratamento devido à sua impulsividade e ao pobre julgamento inerentes. (8)

No que diz respeito ao desenvolvimento de outras perturbações, o subtipo combinado de PHDA está mais fortemente associado a distúrbios de externalização, nomeadamente a Perturbação de Comportamento. (2, 8)

De encontro ao anteriormente referido, Tamm L. et al 2012 (8) verificou que o subtipo combinado apresentava maior severidade na Perturbação por Uso de Substâncias, taxas mais altas de Perturbação de Comportamento e menor disponibilidade para o tratamento relativamente ao subtipo desatento. De referir que neste estudo os sintomas do subtipo combinado não foram diferenciados em desatenção e hiperatividade/impulsividade, o que não permite saber a influência de cada um nos resultados. Como foram descritos piores resultados no subtipo combinado em relação ao de desatenção parece haver um papel dos sintomas de hiperatividade mais preponderante ou então uma potenciação na combinação dos dois.

O risco familiar

Relativamente à PHDA, o risco em familiares de primeiro grau é superior nos primeiros cinco anos de vida, não se verificando após este período, e é independente da Perturbação por Uso de Substâncias. (27) Esta vulnerabilidade tem sido relacionada com uma atividade pré-frontal atípica no que diz respeito ao controlo cognitivo e em estudos mais recentes com o cerebelo. Estes resultados derivam de achados em irmãos saudáveis de crianças com PHDA que têm mostrado défices semelhantes a nível pré-frontal, estriatal e cerebelar relativamente às crianças afetadas. (28)

No que diz respeito à Perturbação por Uso de Substâncias, também se verificou que o risco em familiares é superior, sendo de maneira geral independente da PHDA. (27)

Quando nos referimos à influência mútua, Biederman et al 2008 (29) chegou à conclusão que a PHDA prevê Perturbação por Uso de Substâncias em familiares e vice-versa.

Contudo tem sido encontrados alguns aspetos interessantes na relação entre ambas, descritos de seguida.

Wilens et al 2011 (4), num estudo longitudinal de 497 crianças ao longo de 10 anos, observou que apesar de em famílias com PHDA serem encontradas taxas mais elevadas de Perturbação por Uso de Substâncias, em crianças com PHDA, uma história familiar de Perturbação de Uso de Substâncias não era um preditor do seu desenvolvimento posterior, ou seja tinha um efeito nulo. Também observou que pessoas com PHDA e que não apresentam Perturbação por Uso de Substâncias são mais propensas a ter uma história familiar de Perturbação por Uso de Substâncias, o que interpretou como sugestivo de um potencial efeito protetor da PHDA relativamente ao abuso de substâncias. Biederman et al 2009 (27) também encontrou uma maior prevalência de Perturbação por Uso de Substâncias nas famílias de adolescentes com PHDA sem Perturbação por Uso de Substâncias, que não foi estatisticamente significativo mas que suportaria a ideia anterior. Estes resultados foram explicados pelo cuidado acrescido dos pais relativamente aos seus filhos com PHDA que resultaria da maior sensibilidade dos pais relativamente a esta problemática em resultado da sua história pessoal de Perturbação por Uso de Substâncias. (4)

No mesmo estudo, Wilens et al 2011 (4), também observou que a PHDA familiar não aumentava o risco de Perturbação por Uso de Substâncias subsequente, tendo mesmo encontrado um efeito protetor da PHDA familiar em relação à Perturbação por Uso de álcool em adolescentes. A explicação para esta conclusão é idêntica à anteriormente referida para a Perturbação por Uso de Substâncias, ou seja os pais com história de PHDA serão mais atentos ao diagnóstico e tratamento de PHDA nos seus descendentes, reduzindo assim o risco que *a priori* estas crianças teriam de desenvolver uma Perturbação por Uso de Substâncias.

Em relação à hereditariedade não tem sido encontrada uma co-agregação entre as duas perturbações no risco familiar, sugerindo assim uma transmissão hereditária independente da PHDA e da Perturbação por Uso de Substâncias. (5, 27) Os mesmos resultados foram observados em ambos os sexos, o que demonstrará que a transmissão não é moderada pelo género.

Quando nos referimos ao ambiente familiar, há escassez de estudos mais focados na comorbilidade entre estas duas perturbações. Atualmente é de consenso geral que o ambiente familiar não será causa de PHDA, mas influenciador do curso da doença (severidade e persistência) em resultado de fatores como psicopatologia e estilo parental. Os fatores parentais poderão ainda contribuir para o desenvolvimento de outras psicopatologias, aumentando também o risco de Perturbação por Uso de Substâncias. (1, 2, 5)

Os resultados encontrados suportam a afirmação de que nem a presença de PHDA nem a presença de Perturbação por Uso de Substâncias em outros elementos da família aumenta consistentemente o risco basal da PHDA relativamente ao posterior desenvolvimento de Perturbação por Uso de Substâncias nesse mesmo indivíduo. (4) Esta afirmação é ainda suportada pelos estudos com irmãos saudáveis de crianças com PHDA, que partilham os mesmos genes e o mesmo ambiente familiar (30). Não foi encontrado um aumento da prevalência de Perturbação por Uso de Substâncias nos irmãos saudáveis, sugerindo assim que é a própria PHDA e não a família que aumenta o risco de desenvolver Perturbação por Uso de Substâncias. (15, 16)

Idade de início da Perturbação por Uso de Substâncias

Antes de começar a explorar a influência da idade de início de Perturbação por Uso de Substâncias na PHDA, é necessário ter a noção que a gravidade dos sintomas de PHDA varia entre os períodos de desenvolvimento e que os processos pelos quais a PHDA prediz um início de Perturbação por Uso de Substâncias pode também variar durante estes períodos. Sendo assim, a vulnerabilidade pode variar consoante a idade e a fase de desenvolvimento em que os sintomas são medidos.

De uma maneira geral os sintomas diminuem desde a infância até às idades mais tardias, mas a prevalência de sintomas considerados prejudiciais mantem-se alta atingindo mesmo valores acima dos 50%. (12, 31) Esta diminuição global pode ser apenas ilusória não refletindo a gravidade dos sintomas, pois os sintomas percebidos pelos pais na infância não o são na adolescência devido à maior autonomia dos adolescentes e menor contacto com os pais. Assim sendo, podem ter níveis de sintomas equivalentes mas que já não são reconhecidos pelos pais. (3, 32)

Malone et al 2010 (3), num estudo que avaliou o padrão de desenvolvimento dos sintomas entre a infância e a adolescência, dividiu a amostra de estudo em 3 grandes grupos tendo em conta a sintomatologia: o primeiro apenas com alterações mínimas, o segundo em que houve um aumento e depois decréscimo de sintomatologia (padrão convexo) e o terceiro que consistia num decréscimo seguido de um aumento de sintomatologia (padrão côncavo). O padrão côncavo apresentava uma idade de início de uso de substâncias mais precoce, e estatisticamente significativa em relação ao grupo de alterações mínimas. O padrão convexo encontrava-se num patamar intermédio mas sem evidência estatística de diferença para os outros dois. Estes resultados foram independentes no que diz respeito ao género, à raça e à Perturbação de Comportamento.

A gravidade dos sintomas não é o único indicador do risco de um início precoce de uso mas o prejuízo social que daí advém parece mediar esta relação. A rejeição social que muitas das vezes ocorre na PHDA leva a um maior risco de afiliação com os pares desviantes e parece ser outro dos fatores para uma idade de início mais precoce do uso de substâncias. (3)

No que diz respeito à fase de desenvolvimento, a adolescência é o período onde existe maior vulnerabilidade. Isto é explicado pelo aumento na busca de novas sensações, pela

insuficiente competência de autorregulação e pela procura da experiência de uma variedade de comportamentos perigosos nesta faixa etária. Também existe uma vulnerabilidade biológica: o desenvolvimento do cérebro na adolescência torna-o mais vulnerável às substâncias e aumenta o risco de dependência através de alterações neurológicas. (3)

Como os adolescentes com PHDA apresentam altos índices de impulsividade e de assunção de riscos, estão mais propensos a iniciar o uso de substâncias. O risco de adição aumenta inversamente com a idade de início do uso de uma substância. (3)

A gravidade da sintomatologia e o prejuízo social têm sido então relacionados com uma idade mais precoce de início de uso de substâncias (2), contudo existe a relação ao contrário em que o consumo precoce de substâncias pode contribuir em grande parte para os resultados adversos visíveis em pacientes com PHDA nomeadamente na idade adulta. (20)

A literatura é convergente quando referimos a vulnerabilidade da PHDA para uma idade de início de Perturbação por Uso de Substâncias mais cedo. (3-5)

A comorbilidade com Perturbações Disruptivas do Comportamento parece influenciar esta relação, resultando num efeito aditivo entre estas e a PHDA no risco de um início precoce do uso de substâncias. Este efeito aditivo foi encontrado na Perturbação de Comportamento(22) mas não na Perturbação de Desafio e Oposição(16).

O papel do tabaco

O tabagismo na juventude é considerado uma porta de entrada para outras Perturbações por Uso de Substâncias e embora a explicação seja controversa foi apontado que a nicotina modula a atividade da dopamina no sistema mesolímbico, proporcionando um reforço positivo para com outras substâncias. No contexto da PHDA este efeito da nicotina seria particularmente importante e nocivo, em resultado das anormalidades dopaminérgicas desta população.(33)

McClernon et al 2011 (34), observou que indivíduos com PHDA têm taxas mais altas de consumo de tabaco em relação à população geral, sendo isto explicado pelo aumento da sensibilidade da recompensa neste grupo e a procura do alívio da sintomatologia da PHDA e dos défices cognitivos, nomeadamente a desatenção. A nicotina aumenta os níveis de concentração e diminui a severidade da sintomatologia da PHDA e consequentemente a abstinência da nicotina aumenta os défices de atenção.

Outras relações encontradas foram um início mais precoce, uma maior dependência e uma maior dificuldade no abandono do consumo do tabaco, sendo esta última explicada pelos sintomas de abstinência mais severos na população com PHDA. Wilens et al 2004 (5) e Gray et al 2011 (35) apoiam as conclusões referidas anteriormente. É importante referir, que a taxa de abandono de consumo de tabaco está inversamente relacionada com a severidade da sintomatologia da PHDA. (34)

Biederman et al 2012 (33) observou que o consumo de tabaco aumenta o risco de uso de álcool e de outras substâncias em indivíduos com PHDA, havendo um efeito independente e aditivo, mas não multiplicativo, entre o tabagismo e a PHDA para o risco de vir a desenvolver Perturbação por Uso de outras Substâncias. O efeito aditivo da combinação aumenta em 5 vezes o risco para o álcool e em 9 vezes o risco para outras substâncias, por comparação com o grupo controlo que não apresentava nenhuma das patologias. Este estudo suporta o papel do tabaco como porta de entrada para o uso/abuso de outras substâncias em jovens com PHDA anteriormente referido. Contudo o autor refere que este papel do tabaco não deve ser visto como suficiente ou necessário para o desenvolvimento de outras Perturbações por Uso de Substâncias.

Relativamente à interação familiar, Monuteaux et al 2008 (36), verificou uma evidência estatisticamente significativa de co-segregação entre a PHDA e o tabagismo entre

familiares de probandos. Os familiares de pessoas com PHDA fumam mais do que os familiares de pacientes sem PHDA. O autor diz que este achado sugere que as duas perturbações são transmitidas mais frequentemente do que o esperado pelo acaso. É um resultado consistente com a hipótese familiar, que propõe que a combinação de PHDA e tabaco compreende um subtipo familiar de etiologia distinta, apoiado pela genética e patofisiologia encontradas em ambas as patologias. (36)

O tabaco adquire uma maior importância quando falamos da cannabis. A cannabis, a seguir ao álcool e ao próprio tabaco, é a substância mais comumente usada pelos adolescentes e muitas das vezes o principal alvo do tratamento. A cannabis e o tabaco partilham a mesma via de administração, e o uso de cada uma promove a iniciação, intensificação e uso prolongado da outra. (35)

Gray et al 2011 (35), num estudo realizado com pacientes em programa de tratamento para a cannabis não verificou um aumento no consumo de cigarros. Também verificou que apesar das taxas de sucesso das intervenções na redução da cannabis serem iguais para fumadores e não fumadores, os não fumadores tinham uma redução no consumo de cannabis mais precoce que os fumadores, sugerindo que a redução da cannabis em fumadores necessita de intervenções mais prolongadas.

Poderíamos então dizer que a intervenção no tabagismo contribui para a melhoria de outras Perturbações por Uso de Substâncias, o que seria reforçado em pacientes com PHDA devido às grandes taxas de tabagismo nesta população.

O papel das Perturbações Disruptivas de Comportamento

Dada a elevada comorbilidade entre a PHDA e as Perturbações Disruptivas de Comportamento e destas com a Perturbação por Uso de Substâncias, é importante analisar o papel das Perturbações Disruptivas do Comportamento na relação entre a PHDA e as Perturbações por Uso de Substâncias.

Estudos da década de 90 referiam o papel de Perturbação Disruptiva de Comportamento na mediação entre PHDA e Perturbação por Uso de Substâncias. Mais recentemente alguns estudos vieram contradizer esta afirmação. (2)

O risco de desenvolver Perturbação por Uso de Substâncias em indivíduos com PHDA encontra-se aumentado quando estes apresentam Perturbações de Comportamento, de Desafio e Oposição e de Personalidade Antissocial, (1, 4, 5), no entanto, a própria PHDA, nomeadamente a severidade da sua sintomatologia, parece ser um fator de risco independente para uma Perturbação por Uso de Substâncias. (4, 5, 18, 22)

A Perturbação de Comportamento, encontra-se presente em 30-50% dos adolescentes com PHDA (18) e em 60-90% dos adolescentes que apresentam Perturbação por Uso de Substâncias (5). É considerada um fator de risco independente (4, 5) com maior peso no desenvolvimento da Perturbação por Uso de Substâncias do que a PHDA. (37) É encontrada na avaliação inicial de um número significativo de crianças com PHDA e está associada a um risco três vezes maior de Perturbação por Uso de Substâncias (4), estando este risco presente até 20 anos após o diagnóstico. (6) Dentro das Perturbações Disruptivas do Comportamento, a Perturbação de Comportamento terá um papel na mediação da severidade dos sintomas de PHDA com a Perturbação por Uso de Substâncias, tendo em conta a frequência de uso, o abuso e a dependência. (3) (16)

O desenvolvimento da Perturbação de Personalidade Antissocial em indivíduos com PHDA foi associado a índices mais elevados de Perturbação por Uso de álcool. Em adultos jovens com PHDA e Personalidade Antissocial foram encontradas taxas de prevalência de abuso de álcool de 46% comparadas com 22% nos que apenas apresentavam PHDA. Em adolescentes esta diferença será maior, tendo sido encontrado um risco 5 vezes superior. (20)

A Perturbação de Desafio e Oposição tem sido associada a um comprometimento significativo a nível psiquiátrico, familiar e de funcionamento social independente da

Perturbação de Comportamento. (38) Apesar de ser menos persistente na adolescência (16), também tem sido associada a um maior risco de Perturbação por Uso de Substâncias, nomeadamente no que diz respeito ao álcool, ao tabaco e à cannabis. (10, 15) Os indivíduos que apresentam PHDA e Perturbação de Desafio e Oposição têm taxas mais elevadas de Perturbação por Uso de Substâncias relativamente aos que apresentam somente PHDA. (15) Mas esta relação tem tido alguma controvérsia, tendo sido proposto que a Perturbação de Desafio e Oposição não é um fator de risco para Perturbação por Uso de Substâncias mas apenas um fator de risco para Perturbação de Comportamento, ou seja a associação entre a Perturbação de Desafio e Oposição e a Perturbação por Uso de Substâncias poderá ser mediada pela Perturbação de Comportamento. Contudo a maioria das pessoas que apresentam PHDA e Perturbação de Desafio e Oposição não irá desenvolver Perturbação de Comportamento. (38, 39) Groenman et al 2013 (16) também não encontrou um aumento do risco de Perturbação por Uso de Substâncias em indivíduos com PHDA e Perturbação de Desafio e Oposição relativamente aos que apresentavam apenas PHDA.

O aumento do risco de Perturbação por Uso de Substâncias em indivíduos com PHDA devido às Perturbações Disruptivas do Comportamento poderá ser explicado por estas terem um efeito multiplicador com a PHDA no risco de piores níveis de desenvolvimento, nomeadamente menor inteligência geral, pior desempenho na função visuo-espacial, executiva e a nível académico. (6, 40) As Perturbações Disruptivas do Comportamento facilitam ainda a afiliação com pares desviantes e dificultam o relacionamento com os membros da família aumentando assim o risco de um comportamento delinquente que resulta num aumento do risco de Perturbação por Uso de Substâncias. (6, 22, 41)

Apesar destes estudos a favor do aumento de risco de Perturbação por Uso de Substâncias nas Perturbações Disruptivas do Comportamento, outros têm demonstrado que por si só estas perturbações podem não alterar o risco de Perturbação por Uso de Substâncias em indivíduos com PHDA, tendo sido encontradas mesmo diferenças entre os adolescentes e os jovens adultos. Elkins et al 2007 (18) descreve que nos adolescentes o risco de Perturbação de Uso de Substâncias na PHDA é um resultado independente da comorbilidade com Perturbações Disruptivas do Comportamento, enquanto nos jovens adultos parece ser dependente da comorbilidade.

Mas existem estudos que afirmam que a PHDA só tem um risco aumentado para Perturbação por Uso de Substâncias quando se desenvolve uma Perturbação Disruptiva do Comportamento. August et al 2006 (15), Flory et al 2003 (42), Brook et al 2010 (6) e Fergusson et al 2007 (43), concluíram que as Perturbações Disruptivas do Comportamento tiveram uma relação direta com o desenvolvimento tardio de Perturbação por Uso de Substâncias e que sem o desenvolvimento destas a PHDA não apresentava um risco aumentado.

O papel dos estimulantes

O tratamento com estimulantes, e nomeadamente com o Metilfenidato (MTF), é tratamento de primeira linha, pela sua alta eficácia para os sintomas principais da PHDA. Existem outros estimulantes como a Pemolina e a Atomoxetina que também têm sido usados. Em virtude da sua ação positiva nas redes neuronais da atenção, da distinção de estímulos irrelevantes e do aumento da reserva funcional através da normalização do volume de substância branca, nomeadamente no sistema dopaminérgico, os estimulantes conseguem obter melhorias na atenção, vigilância e motivação. (2, 44)

Dado que os medicamentos usados são estimulantes e têm propriedades de recompensa neuronais semelhantes às anfetaminas e que a exposição repetida a estimulantes altera a sensibilidade dos recetores de dopamina, são substâncias com alto potencial para abuso. Assim sendo, existem questões quanto ao seu uso e o desenvolvimento futuro de Perturbações por Uso de Substâncias. (2, 37, 45)

Os estudos são contraditórios no que diz respeito ao risco de desenvolver Perturbações por Uso de Substâncias com o tratamento com MTF. Para a variabilidade de resultados encontrada tem sido sugeridas algumas explicações, nomeadamente as diferentes doses administradas, idades de início e duração de tratamento. (37) Alguns têm encontrado uma redução no risco como Katusic et al 2005 (46) e de Wilens et al 2008 (45). Este último não encontrou diferenças relativas à idade de início ou duração de tratamento. Wilens et al 2004 (5) sugere mesmo que o risco em indivíduos tratados para a PHDA pode mesmo aproximar-se do risco em indivíduos sem PHDA.

Outros tem demonstrado alguma alteração do risco como é o caso de Mannuzza et al 2008 (44). Num estudo que avaliou a existência de diferenças entre a idade de início do tratamento com MTF e o risco de Perturbações por Uso de Substâncias, chegou à conclusão que crianças que começaram o tratamento antes dos 8 anos de idade foram menos propensas para desenvolver Perturbações por Uso de Substâncias do que aquelas que começaram o tratamento numa idade mais tardia, 8-12 anos, tendo este último grupo mais propensão para substâncias não alcoólicas.

No mesmo sentido, outros estudos que investigaram os efeitos da terapia estimulante no risco de Perturbações por Uso de Substâncias têm mostrado um efeito protetor na

adolescência mas um efeito neutro em adultos, podendo assim sugerir que os estimulantes atrasam em vez de proteger contra uma futura Perturbação por Uso de Substâncias. (45, 47) Importante ainda referir que a Perturbação de Personalidade Antissocial tem um papel mediador entre a idade de início do tratamento com metilfenidato e um maior risco de Perturbação por Uso de Substâncias, mas ainda não se sabe a causa desta relação. (44)

Globalmente, a grande maioria dos estudos não tem verificado qualquer alteração do risco (37), como é o exemplo de Biederman et al 2008 (47) e Molina et al 2013 (48) que descrevem que a medicação estimulante não aumenta nem diminui o risco de Perturbações por Uso de Substâncias em adolescentes com PHDA. Também não encontraram relação com a idade de início e a duração do tratamento.

A falta de efeitos protetores do MTF que tem sido verificada em alguns estudos (44, 47, 48), pode ser explicada pela população estudada já ter atingido as idades de risco para desenvolver Perturbações por Uso de Substâncias, inconsistência no tratamento, perda de monitorização por parte dos pais ou uma ligação familiar em ambas as psicopatologias. (4)

Devido ao papel das Perturbações Disruptivas do Comportamento na relação entre a PHDA e as Perturbações do Uso de Substâncias, é importante também perceber qual o papel do tratamento nestas. Pessoas com PHDA e outras alterações comportamentais apresentam maior dificuldade no tratamento e um maior risco de Perturbações de Uso de Substâncias. (49)

No que diz respeito à Perturbação de Comportamento e à Perturbação de Desafio e Oposição, tem sido encontrado um efeito protetor da terapia estimulante a curto prazo, permanecendo o efeito a longo prazo mais indefinido. Este efeito protetor tem sido explicado pela melhoria a nível da autoestima, comportamental, académico e associação com pares não desviantes comparado com a população que não se encontra tratada com estimulantes. (9)

Como anteriormente referido o tabaco tem um papel importante como porta de entrada para Perturbações com outras substâncias, contudo o MTF não tem demonstrado nenhum efeito relativamente à dependência do tabaco. (50)

Relativamente aos outros estimulantes usados para a PHDA, a Pemolina, apesar de mostrar alguma eficácia para a PHDA, não teve um impacto sobre as alterações comportamentais nem nas Perturbações por Uso de Substâncias quando já diagnosticadas. (19, 51) Já a Atomoxetina tem sido eficaz tanto para os sintomas de PHDA como para outras psicopatologias presentes nomeadamente a Perturbação de Desafio e Oposição, sendo este um medicamento com menor potencial de abuso do que o MTF. (52, 53) Contudo permanece por explicar o papel da Pemolina e da Atomoxetina no risco de vir a desenvolver Perturbação por Uso de Substâncias em pessoas que apenas apresentam PHDA.

Uma das grandes problemáticas quando falamos de estimulantes é o maior risco que as pessoas com PHDA apresentam de uso incorreto. Foram encontradas taxas de uso incorrecto na ordem dos 20-40%, explicadas pela perda, venda, troca ou uso destes como substâncias recreativas. (54-56)

Wilens et al 2006 (57), verificou que 11% dos jovens com PHDA vendia os seus medicamentos e que 22% abusavam da sua medicação. Este uso indevido dos medicamentos foi notavelmente superior nos que apresentavam comorbilidade com Perturbação de Comportamento ou Perturbação por Uso de Substâncias. Dos que usam de modo incorreto 75% apresentam também Perturbação por Uso de Substâncias. Apesar desta associação entre o uso incorreto e a Perturbação por Uso de Substâncias, ainda não se sabe qual comportamento precede o outro. De referir que a maioria dos indivíduos que apresentavam apenas PHDA usavam os medicamentos de forma adequada.

Para este problema tem sido sugeridas algumas soluções tais como: uma avaliação periódica para identificar aqueles que estão em maior risco de um uso incorreto da medicação, alternativas com medicação com menor potencial de abuso, tal como a atomoxetina, limitar a quantidade de prescrição, encontrar sistemas de administração que não sejam manipulados facilmente e a introdução de programas de monitorização das substâncias prescritas. (55)

Limitações

No que diz respeito a limitações deste trabalho de revisão, é importante desde já destacar a limitação no acesso a variados artigos mais recentes, nomeadamente das revistas com maior reconhecimento na área, só disponíveis mediante o pagamento ou subscrição da revista, razão pela qual tiveram que ser excluídos deste trabalho.

A população alvo dos estudos é maioritariamente caucasiana, sendo raros os estudos que diferenciam as etnias ou que têm como alvo outras etnias, não podendo assim generalizar os achados encontrados nesta revisão para amostras de outras etnias.

Alguns estudos apenas faziam o seguimento das crianças com PHDA até idades mais precoces do que as idades de maior risco de Perturbação por Uso de Substâncias, resultando assim numa possível subestimação deste risco.

Relativamente ao tratamento a que os indivíduos com PHDA estavam sujeitos, numa grande parte dos estudos, este não foi tido em conta, podendo assim influenciar o curso da doença e o valor dos riscos encontrados.

Outra das limitações consiste em estudos que tiveram em conta medidas de auto-relato sobre o abuso de substâncias, contudo a coerência entre estes relatos e um diagnóstico de Perturbações por Uso de Substâncias tem sido apontada como bastante razoável. Também em relação às comorbilidades em crianças com PHDA documentada, em alguns estudos, estas foram avaliadas muitas das vezes por entrevistas aos pais, sem observação da criança pelo psiquiatra, o que pode levar a um risco tanto de subestimação como de sobrestimação das mesmas.

A diferente classificação DSM utilizada nos estudos pode ser também um fator limitador, nomeadamente a DSM-II relativamente às mais recentes, mas a grande maioria dos estudos utilizados neste trabalho utilizaram classificações mais recentes, principalmente a DSM-IV, havendo grande coerência a nível de diagnóstico das perturbações estudadas entre elas.

Discussão e Conclusão

O diagnóstico de PHDA é um fator de vulnerabilidade para o desenvolvimento de outras perturbações psicopatológicas. A comorbilidade da PHDA com outras psicopatologias tem como consequência resultados negativos para o curso tanto da PHDA como das outras psicopatologias desenvolvidas.

A relação entre a PHDA e a Perturbação por Uso de Substâncias é indiscutível. A PHDA é um fator de risco para a Perturbação por Uso de Substâncias, com um risco geral 2,5 vezes superior. Alguns autores são a favor do desenvolvimento de outra psicopatologia para mediar esta relação. A gravidade da sintomatologia da PHDA e a sua persistência parece correlacionar-se de forma positiva com o risco de Perturbação por Uso de Substâncias. A vulnerabilidade encontrada nos indivíduos com PHDA é devida tanto ao prejuízo social como comportamental que se verifica nesta população. A nível social é importante destacar a afiliação com pares desviantes e a nível comportamental o desenvolvimento de Perturbações de Comportamento que por si só aumenta o risco de Perturbações por Uso de Substâncias.

É controverso se o risco de desenvolver Perturbação por Uso de Substâncias na população com PHDA é ou não independente do desenvolvimento de Perturbações de Comportamento. A literatura disponível é inconsistente, apesar dos estudos mais recentes apoiarem um risco independente. Apesar de tudo, é consensual que o risco da população com PHDA e Perturbações de Comportamento desenvolver Perturbação por Uso de Substâncias é superior ao risco de cada uma das perturbações em separado. Sendo esta população mais suscetível é sugerido um reforço da sua monitorização para as Perturbações por Uso de Substâncias e seus precedentes.

A relação entre a PHDA e a Perturbação por Uso de Substâncias tem ainda uma fundamentação neurofisiológica onde o sistema dopaminérgico tem o papel central, que resulta da diminuição de dopamina e dos seus recetores, nomeadamente o recetor D2, em ambas as patologias e envolve circuitos neuronais comuns. A nível genético o alelo DRD4-7R também parece estar envolvido em ambas as psicopatologias.

Relativamente ao risco de cada subtipo de PHDA desenvolver Perturbação por Uso de Substâncias a literatura é ainda pouco consistente mas sugere que o subtipo combinado, o mais prevalente, estará associado a pior evolução tanto da PHDA como da

Perturbação por Uso de Substâncias. Parece haver uma influência mais forte dos sintomas de hiperatividade em relação aos de desatenção, mas os achados são inconclusivos.

A história familiar de PHDA e de Perturbação por Uso de Substâncias, é fator de risco tanto para a PHDA como para a Perturbação por Uso de Substâncias na população em geral. Contudo o aumento do risco familiar para o desenvolvimento de Perturbação por Uso de Substâncias, que se verifica na população em geral, tem sido inconsistente quando nos referimos à população com PHDA. Existem estudos que evidenciam que tanto uma história familiar de PHDA como de Perturbação por Uso de Substâncias poderão ter um efeito protetor. Este possível efeito protetor deverá ser alvo de mais estudos que repliquem e esclareçam o achado. A transmissão hereditária das duas psicopatologias é independente uma da outra e o ambiente familiar não será causa de PHDA mas influenciará o curso da mesma, podendo deste modo interferir no risco de Perturbação por Uso de Substâncias.

A PHDA é um fator de risco para aparecimento, em idade mais precoce, de Perturbação por Uso de substâncias. Este risco é mediado pela severidade da sintomatologia da PHDA, parecendo ser mais proeminente quando a PHDA está associada a Perturbações Disruptivas do Comportamento.

O papel do tabaco como porta de entrada para Perturbação por Uso de outras substâncias é atualmente consensual, tendo este um efeito aditivo com a PHDA no aumento do risco para Perturbação por Uso de outras substâncias. Como se verifica taxas mais elevadas de tabagismo na população com PHDA, as intervenções no tabagismo permitiria reduzir assim o risco de desenvolver outras Perturbações por Uso de Substâncias. Seria ainda importante explorar se a explicação que é dada para o elevado consumo de tabaco nesta população, nomeadamente o alívio da sintomatologia da PHDA, poderá ser também uma explicação viável para as maiores taxas que se verificam em relação a outras substâncias. Como o início da PHDA é geralmente na infância e o tabagismo emerge normalmente na adolescência, seria importante aproveitar esta janela temporal para intervir preventivamente, tentando evitar que pessoas com PHDA iniciem o consumo de tabaco.

O tratamento da PHDA, apesar de envolver estimulantes e consequentemente substâncias suscetíveis de abuso, não aumenta o risco de desenvolver Perturbação de Uso de Substâncias. A duração do tratamento não influencia o risco, mas a idade em que se inicia pode ter um efeito protetor, visto que um início precoce do tratamento com estimulantes tem sido associada a um menor risco de Perturbação por Uso de Substâncias do que um início mais tardio. Outra problemática é o uso inadequado da medicação pelos indivíduos com PHDA. A maioria usa o tratamento psicofarmacológico de forma adequada, mas existem taxas relevantes de mau uso, nomeadamente em indivíduos que desenvolvem outras psicopatologias. Há necessidade de uma maior monitorização do tratamento, de uma maior seleção de medicamentos com baixa probabilidade de desvio ou abuso e maior determinação em identificar abordagens alternativas ou adjuvantes para o tratamento da PHDA.

Para finalizar, destaca-se a importância da deteção e do tratamento precoce da PHDA. É de extrema importância a redução da sintomatologia nuclear em qualquer faixa etária de modo a evitar aparecimento de mediadores tais como os pares desviantes ou as alterações comportamentais secundárias. Dada a elevada comorbilidade entre a PHDA e a Perturbação por Uso de Substâncias, e consequentemente os prejuízos que daí advém, torna-se imperioso desenvolver e avaliar estratégias de prevenção e tratamento para a população com PHDA, mas também estratégias de educação e apoio para as suas famílias de modo a possibilitar a rápida identificação dos problemas e facilitar uma intervenção precoce, reduzindo assim o risco de desenvolver Perturbação por Uso de Substâncias.

Referências Bibliográficas

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.
2. Lee SS, Humphreys KL, Flory K, Liu R, Glass K. Prospective association of childhood attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and substance use and abuse/dependence: a meta-analytic review. *Clin Psychol Rev*. 2011;31(3):328-41.
3. Malone PS, Van Eck K, Flory K, Lamis DA. A mixture-model approach to linking ADHD to adolescent onset of illicit drug use. *Dev Psychol*. 2010;46(6):1543-55.
4. Wilens TE, Martelon M, Joshi G, Bateman C, Fried R, Petty C, et al. Does ADHD predict substance-use disorders? A 10-year follow-up study of young adults with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2011;50(6):543-53.
5. Wilens TE. Attention-deficit/hyperactivity disorder and the substance use disorders: the nature of the relationship, subtypes at risk, and treatment issues. *Psychiatr Clin North Am*. 2004;27(2):283-301.
6. Brook DW, Brook JS, Zhang C, Koppel J. Association between attention-deficit/hyperactivity disorder in adolescence and substance use disorders in adulthood. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2010;164(10):930-4.
7. Biederman J, Monuteaux MC, Mick E, Spencer T, Wilens TE, Silva JM, et al. Young adult outcome of attention deficit hyperactivity disorder: a controlled 10-year follow-up study. *Psychol Med*. 2006;36(2):167-79.
8. Tamm L, Adinoff B, Nakonezny PA, Winhusen T, Riggs P. Attention-deficit/hyperactivity disorder subtypes in adolescents with comorbid substance-use disorder. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2012;38(1):93-100.
9. Biederman J, Monuteaux MC, Spencer T, Wilens TE, Faraone SV. Do stimulants protect against psychiatric disorders in youth with ADHD? A 10-year follow-up study. *Pediatrics*. 2009;124(1):71-8.
10. Bussing R, Mason DM, Bell L, Porter P, Garvan C. Adolescent Outcomes of Childhood Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in a Diverse Community Sample. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2010;49(6):595-605.
11. Yoshimasu K, Barbaresi WJ, Colligan RC, Voigt RG, Killian JM, Weaver AL, et al. Childhood ADHD is strongly associated with a broad range of psychiatric disorders during adolescence: a population-based birth cohort study. *J Child Psychol Psychiatry*. 2012;53(10):1036-43.
12. Biederman J, Petty CR, Monuteaux MC, Fried R, Byrne D, Mirto T, et al. Adult psychiatric outcomes of girls with attention deficit hyperactivity disorder: 11-year follow-up in a longitudinal case-control study. *Am J Psychiatry*. 2010;167(4):409-17.

13. Biederman J, Faraone SV, Monuteaux MC, Bober M, Cadogan E. Gender effects on attention-deficit/hyperactivity disorder in adults, revisited. *Biol Psychiatry*. 2004;55(7):692-700.
14. Spencer TJ. ADHD and comorbidity in childhood. *J Clin Psychiatry*. 2006;67 Suppl 8:27-31.
15. August GJ, Winters KC, Realmuto GM, Fahnhorst T, Botzet A, Lee S. Prospective Study of Adolescent Drug Use Among Community Samples of ADHD and Non-ADHD Participants. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2006;45(7):824-32.
16. Groenman AP, Oosterlaan J, Rommelse N, Franke B, Roeyers H, Oades RD, et al. Substance use disorders in adolescents with attention deficit hyperactivity disorder: a 4-year follow-up study. *Addiction*. 2013;108(8):1503-11.
17. Charach A, Yeung E, Climans T, Lillie E. Childhood Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Future Substance Use Disorders: Comparative Meta-Analyses. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2011;50(1):9-21.
18. Elkins IJ, McGue M, Iacono WG. PROspective effects of attention-deficit/hyperactivity disorder, conduct disorder, and sex on adolescent substance use and abuse. *Archives of General Psychiatry*. 2007;64(10):1145-52.
19. Riggs PD, Hall SK, Mikulich-Gilbertson SK, Lohman M, Kayser A. A Randomized Controlled Trial of Pemoline for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Substance-Abusing Adolescents. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2004;43(4):420-9.
20. Molina BS, Pelham WE, Gnagy EM, Thompson AL, Marshal MP. Attention-deficit/hyperactivity disorder risk for heavy drinking and alcohol use disorder is age specific. *Alcohol Clin Exp Res*. 2007;31(4):643-54.
21. Wilens TE, Martelon M, Fried R, Petty C, Bateman C, Biederman J. Do Executive Function Deficits Predict Later Substance Use Disorders Among Adolescents and Young Adults? *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2011;50(2):141-9.
22. Molina BS, Pelham WE, Jr. Childhood predictors of adolescent substance use in a longitudinal study of children with ADHD. *J Abnorm Psychol*. 2003;112(3):497-507.
23. Frodl T. Comorbidity of ADHD and Substance Use Disorder (SUD): a neuroimaging perspective. *J Atten Disord*. 2010;14(2):109-20.
24. Galvan A. Adolescent development of the reward system. *Front Hum Neurosci*. 2010;4:6.
25. Biederman J, Petty CR, Ten Haagen KS, Small J, Doyle AE, Spencer T, et al. Effect of candidate gene polymorphisms on the course of attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatry Res*. 2009;170(2-3):199-203.

26. Ptacek R, Kuzelova H, Stefano GB. Dopamine D4 receptor gene DRD4 and its association with psychiatric disorders. *Med Sci Monit.* 2011;17(9):RA215-20.
27. Biederman J, Petty CR, Monuteaux MC, Mick E, Clarke A, Ten Haagen K, et al. Familial risk analysis of the association between attention-deficit/hyperactivity disorder and psychoactive substance use disorder in female adolescents: a controlled study. *J Child Psychol Psychiatry.* 2009;50(3):352-8.
28. Mulder MJ, Baeyens D, Davidson MC, Casey BJ, Den Ban EV, Van Engeland H, et al. Familial Vulnerability to ADHD Affects Activity in the Cerebellum in Addition to the Prefrontal Systems. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry.* 2008;47(1):68-75.
29. Biederman J, Petty CR, Wilens TE, Fraire MG, Purcell CA, Mick E, et al. Familial risk analyses of attention deficit hyperactivity disorder and substance use disorders. *Am J Psychiatry.* 2008;165(1):107-15.
30. Donovan SJ, Levin FR. The "younger-sibling-at-risk design": a pilot study of adolescents with ADHD and an older sibling with substance use disorder. *Am J Drug Alcohol Abuse.* 2011;37(4):235-9.
31. Faraone SV, Biederman J, Mick E. The age-dependent decline of attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis of follow-up studies. *Psychol Med.* 2006;36(2):159-65.
32. Molina BS, Hinshaw SP, Swanson JM, Arnold LE, Vitiello B, Jensen PS, et al. The MTA at 8 years: prospective follow-up of children treated for combined-type ADHD in a multisite study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2009;48(5):484-500.
33. Biederman J, Petty CR, Hammerness P, Batchelder H, Faraone SV. Cigarette smoking as a risk factor for other substance misuse: 10-year study of individuals with and without attention-deficit hyperactivity disorder. *Br J Psychiatry.* 2012;201(3):207-14.
34. McClernon FJ, Van Voorhees EE, English J, Hallyburton M, Holdaway A, Kollins SH. Smoking withdrawal symptoms are more severe among smokers with ADHD and independent of ADHD symptom change: results from a 12-day contingency-managed abstinence trial. *Nicotine Tob Res.* 2011;13(9):784-92.
35. Gray KM, Riggs PD, Min SJ, Mikulich-Gilbertson SK, Bandyopadhyay D, Winhusen T. Cigarette and cannabis use trajectories among adolescents in treatment for attention-deficit/hyperactivity disorder and substance use disorders. *Drug Alcohol Depend.* 2011;117(2-3):242-7.
36. Monuteaux MC, Faraone SV, Hammerness P, Wilens TE, Fraire M, Biederman J. The familial association between cigarette smoking and ADHD: a study of clinically referred girls with and without ADHD, and their families. *Nicotine Tob Res.* 2008;10(10):1549-58.
37. Harty SC, Ivanov I, Newcorn JH, Halperin JM. The impact of conduct disorder and stimulant medication on later substance use in an ethnically diverse sample of individuals with

- attention-deficit/hyperactivity disorder in childhood. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2011;21(4):331-9.
38. Biederman J, Petty CR, Dolan C, Hughes S, Mick E, Monuteaux MC, et al. The long-term longitudinal course of oppositional defiant disorder and conduct disorder in ADHD boys: findings from a controlled 10-year prospective longitudinal follow-up study. *Psychol Med*. 2008;38(7):1027-36.
39. Biederman J, Petty CR, Monuteaux MC, Mick E, Parcell T, Westerberg D, et al. The longitudinal course of comorbid oppositional defiant disorder in girls with attention-deficit/hyperactivity disorder: findings from a controlled 5-year prospective longitudinal follow-up study. *J Dev Behav Pediatr*. 2008;29(6):501-7.
40. Pajer K, Chung J, Leininger L, Wang WEI, Gardner W, Yeates K. Neuropsychological Function in Adolescent Girls With Conduct Disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2008;47(4):416-25.
41. Molina BS, Flory K, Hinshaw SP, Greiner AR, Arnold LE, Swanson JM, et al. Delinquent behavior and emerging substance use in the MTA at 36 months: prevalence, course, and treatment effects. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2007;46(8):1028-40.
42. Flory K, Lynam DR. The relation between attention deficit hyperactivity disorder and substance abuse: what role does conduct disorder play? *Clin Child Fam Psychol Rev*. 2003;6(1):1-16.
43. Fergusson DM, Horwood LJ, Ridder EM. Conduct and attentional problems in childhood and adolescence and later substance use, abuse and dependence: results of a 25-year longitudinal study. *Drug Alcohol Depend*. 2007;88 Suppl 1:S14-26.
44. Mannuzza S, Klein RG, Truong NL, Moulton JL, 3rd, Roizen ER, Howell KH, et al. Age of methylphenidate treatment initiation in children with ADHD and later substance abuse: prospective follow-up into adulthood. *Am J Psychiatry*. 2008;165(5):604-9.
45. Wilens TE, Adamson J, Monuteaux MC, Faraone SV, Schillinger M, Westerberg D, et al. Effect of prior stimulant treatment for attention-deficit/hyperactivity disorder on subsequent risk for cigarette smoking and alcohol and drug use disorders in adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2008;162(10):916-21.
46. Katusic SK, Barbaresi WJ, Colligan RC, Weaver AL, Leibson CL, Jacobsen SJ. Psychostimulant treatment and risk for substance abuse among young adults with a history of attention-deficit/hyperactivity disorder: a population-based, birth cohort study. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2005;15(5):764-76.
47. Biederman J, Monuteaux MC, Spencer T, Wilens TE, Macpherson HA, Faraone SV. Stimulant therapy and risk for subsequent substance use disorders in male adults with ADHD: a naturalistic controlled 10-year follow-up study. *Am J Psychiatry*. 2008;165(5):597-603.

48. Molina BSG, Hinshaw SP, Eugene Arnold L, Swanson JM, Pelham WE, Hechtman L, et al. Adolescent Substance Use in the Multimodal Treatment Study of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) (MTA) as a Function of Childhood ADHD, Random Assignment to Childhood Treatments, and Subsequent Medication. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2013;52(3):250-63.
49. Tamm L, Trello-Rishel K, Riggs P, Nakonezny PA, Acosta M, Bailey G, et al. Predictors of treatment response in adolescents with comorbid substance use disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Subst Abuse Treat*. 2013;44(2):224-30.
50. Hurt RD, Ebbert JO, Croghan IT, Schroeder DR, Sood A, Hays JT. Methylphenidate for treating tobacco dependence in non-attention deficit hyperactivity disorder smokers: a pilot randomized placebo-controlled trial. *J Negat Results Biomed*. 2011;10:1.
51. Riggs PD, Winhusen T, Davies RD, Leimberger JD, Mikulich-Gilbertson S, Klein C, et al. Randomized controlled trial of osmotic-release methylphenidate with cognitive-behavioral therapy in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder and substance use disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2011;50(9):903-14.
52. Schwartz S, Correll CU. Efficacy and Safety of Atomoxetine in Children and Adolescents With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Results from a Comprehensive Meta-Analysis and Metaregression. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2013.
53. McRae-Clark AL, Carter RE, Killeen TK, Carpenter MJ, White KG, Brady KT. A placebo-controlled trial of atomoxetine in marijuana-dependent individuals with attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Addict*. 2010;19(6):481-9.
54. Wilens TE, Adler LA, Adams J, Sgambati S, Rotrosen J, Sawtelle R, et al. Misuse and Diversion of Stimulants Prescribed for ADHD: A Systematic Review of the Literature. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2008;47(1):21-31.
55. Sepulveda DR, Thomas LM, McCabe SE, Cranford JA, Boyd CJ, Teter CJ. Misuse of prescribed stimulant medication for ADHD and associated patterns of substance use: preliminary analysis among college students. *J Pharm Pract*. 2011;24(6):551-60.
56. Winhusen TM, Lewis DF, Riggs PD, Davies RD, Adler LA, Sonne S, et al. Subjective effects, misuse, and adverse effects of osmotic-release methylphenidate treatment in adolescent substance abusers with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2011;21(5):455-63.
57. Wilens TE, Gignac M, Swezey A, Monuteaux MC, Biederman J. Characteristics of Adolescents and Young Adults With ADHD Who Divert or Misuse Their Prescribed Medications. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2006;45(4):408-14